

POSTIŽENÍ SRDCE PŘI AL AMYLOIDÓZE

MUDr. Tomáš Pika¹, MUDr. Jiří Vymětal¹, MUDr. Rudolf Metelka, Ph.D.¹, MUDr. Patrik Flodr²,
RNDr. Pavel Lochman, Ph.D.³, MUDr. et Mgr. Jiří Minařík¹, doc. MUDr. Jaroslav Bačovský, CSc.¹,
prof. MUDr. Vlastimil Ščudla, CSc.¹

¹III. interní klinika, LF a FN Olomouc

²Ústav patologie, LF a FN Olomouc

³Oddělení klinické biochemie, FN Olomouc

Primární (AL) amyloidóza a s ní asociované orgánové postižení má vliv na délku a kvalitu života nemocných. Jedním z nejsilnějších prognostických ukazatelů je právě postižení srdce. Stanovení závažnosti kardiálního postižení a rovněž i vedení léčby je velmi složité, vyžadující spolupráci odborníků více medicínských oborů.

Klíčová slova: AL amyloidóza, srdce, vyšetřovací metody.

AL AMYLOIDOSIS AND HEART

Primary (AL) amyloidosis and its associated organ impairment have an effect on quality and life length of the patients. One of the most powerfull prognostic markers is heart affection. Determination of heart affection severity and also treatment management is very difficult, requiring cooperation of many health specialists.

Key words: AL amyloidosis, heart, examination methods.

Interní Med. 2008; 10(10): 466–469

Primární systémová (AL) amyloidóza je systémové nebo orgánově limitované hematologické onemocnění patřící do skupiny monoklonálních gamapatií. V 10–20 % případů bývá asociována s mnohočetným myelomem nebo Waldenströmovou makroglobulinémií. Incidence není nikterak vysoká a činí přibližně 5–12 nemocných na milion obyvatel za rok (1, 2, 3, 12). Onemocnění je charakterizované extracelulární depozicí insolubilních fibril tvořených fragmenty nebo kompletními molekulami monoklonálních lehkých řetězců imunoglobulinu produkovaných klonální plazmocelulární populací, vedoucí k následné tkáňové dezorganizaci a poruše funkce postižených orgánů – nejčastěji ledvin, srdce, jater a periferního nervového systému (1, 2, 3, 12). Počáteční klinické příznaky jsou nespecifické – únava, edémy, úbytek na váze; nejčastějšími příznaky orgánového postižení jsou nefrotický syndrom s možnou přítomností renální nedostatečnosti, městnavá slabost srdeční, periferní neuropatie, syndrom karpálního tunelu, ortostatická hypotenze, kožní postižení či hepatopatie s laboratorními známkami anikterické cholestázy. Při laboratorním vyšetření často nacházíme známky renálního a hepatálního postižení, proteinurii na úrovni nefrotických hodnot a další abnormality. Při laboratorní diagnostice a sledování primární amyloidózy zůstává standardním přístupem monitorování kvantity monoklonálního imunoglobulinu pomocí agaróзовé elektroforézy séra a následné denzitometrie elektroforetické stopy, určení typu imunoglobulinu imunofixací a případný průkaz Bence-Jonesovy bílkoviny v moči s určením jeho typu pomocí imunofixace zahuštěné moči z 24hodinového sběru. Kvantifikace frakce se v tomto případě provádí přepočtem relativní plochy

elektroforetické frakce (získané denzitometricky) na celkovou bílkovinu v moči, analogicky jako u kvantifikace elektroforézy séra. V posledních letech je rovněž dostupné vyšetření sérových hladin volných lehkých řetězců kappa a lambda (VLŘ), používané jako prognostický faktor onemocnění a pro monitorování léčebné odezvy. Směrodatným ukazatelem je v tomto případě poměr koncentrací obou typů řetězců a jeho trend (kappa/lambda index). Toto vyšetření je běžně prováděno nefelometricky, principiálně je možné také stanovení VLŘ na automatických analyzátoch s turbidimetrickou detekcí. V kostní dřeni bývá vesměs nenápadně zvýšené procento monoklonálních plazmatických buněk – obvykle pod 10 %. Definitivní diagnóza amyloidózy musí být vždy potvrzena histologicky – vizualizací amyloidových depozit. Základní metodou průkazu amyloidu je speciální barvení Konžskou červení vykazující zelenou birefringenci a dichroismus v polarizovaném světle, kterou je možno rozšířit o histochemický a imunohistochemický průkaz amyloidu. Průkaz depozice primárního amyloidu (AL amyloid) je možný metodou nepřímé imunohistochemie s využitím protilátek proti epitopu kappa/lambda řetězců se standardním znázorněním technikou avidin-biotin z formalínu fixovaných, v parafínu zalitých tkáňových bločků. Sekundární amyloid (AA amyloid) vykazuje ztrátu birefringence a dichroismu v polarizovaném světle po oxidaci KMnO₄ s navazujícím trypsinovým natrávením. Ostatní typy amyloidu vykazují rezistenci k této metodě průkazu. V současné době existuje komerčně dostupná protilátka proti epitopu sérového AA (SAA), kterou je možné použít na tkáni fixované ve formalínu a zalité v parafínu metodou nepřímé imunohistochemie. Hereditární typy

amyloidóz je možné odlišit DNA testováním. Kromě nejčastěji používané histobiopsie kostní dřene se dále používá odběr histologického materiálu z oblasti gingivy, rektální sliznice, podkožního tuku, cíleně pak biopsie postižených orgánů – nejčastěji ledviny, jater nebo GIT. Zobrazovací a elektrofyziologická vyšetření jsou neopomenutelnou součástí vyšetření (EKG, EMG, echokardiografie) (1, 2, 3, 12). V terapii AL amyloidózy je u nemocných mladších 65 let, bez postižení více orgánů a bez kardiálního postižení, indikována vysokodávkovaná chemoterapie s autologní transplantací krevetvorných buněk. Konvenční přístup zahrnuje použití chemoterapie nejčastěji kombinací intermedieálních, individuálně i nízkých dávek melfalanu s kortikoidy (prednison nebo dexametason) event. terapii režimem VAD. V posledních letech se s úspěchem v terapii AL amyloidózy uplatňují nové léky, patřící do skupiny biologické léčby – thalidomid, bortezomib, v případě v kombinaci s cyklofosfamidem či melfalanem (režim CTD či MTD), jejich použití je však zatím v našich podmínkách omezeno na jednotlivé případy (1, 2, 12). AL amyloidóza je prozatím onemocnění nevléčitelné, prognóza nemocných závisí na míře orgánového postižení a stupni dosažené léčebné odpovědi. Medián přežití je uváděn v rozpětí 12–30 měsíců podle věku a použité terapie, nicméně délka přežití nemocných s manifestním postižením srdce je výrazně nižší – 4–6 měsíců. Postižení srdce bývá přítomno přibližně u 40–50 % pacientů a jedná se o jeden z nejvýznamnějších prognostických faktorů onemocnění (1, 2, 7, 8, 14). Tento příspěvek má za cíl připomenout možnosti vyšetření a sledování nemocných s primární amyloidózou s podezřením na asociované kardiální postižení v denní praxi.

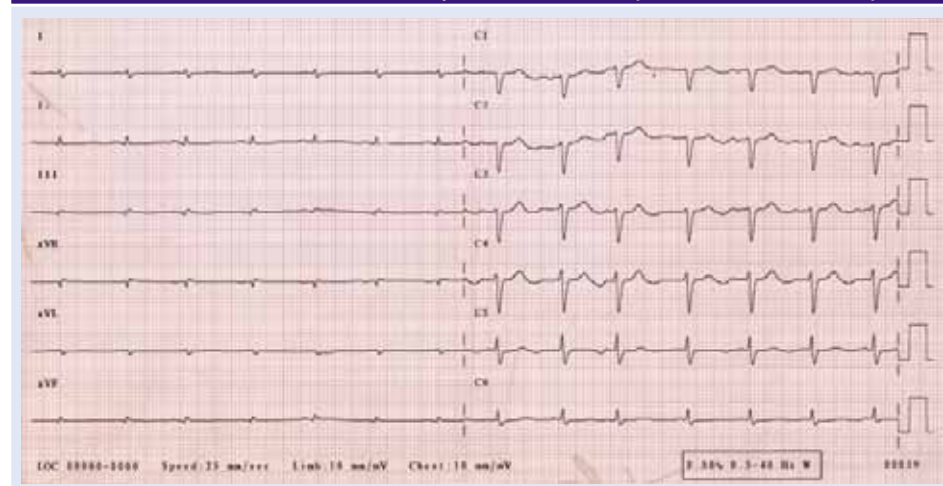
Klinický obraz

Srdeční selhání nebývá vždy symptomem primární amyloidózy, nicméně známky postižení kardiovaskulárního aparátu se projevují již v časném průběhu onemocnění – systémová hypotenze, zejména ortostatického charakteru se synkopami – nejčastěji při postižení funkce vegetativního nervového systému v důsledku depozice amyloidu a při častém nefrotickém syndromu při postižení ledvin. Rozvinuté srdeční postižení se projevuje zejména jako pravostranné srdeční selhání s restriktivní kardiomyopatií při infiltraci a ztlustění myokardu komor a mezikomorového septa s následnou diastolickou dysfunkcí. V klinickém obraze dominují otoky dolních končetin, hepatomegalie, zvýšená náplň krčních žil, zvýšený centrální žilní tlak. Poslechově může být přítomna 3. ozva, šelest při mitrální či trikuspidální insuficienci při postižení chlopní (3, 8, 10, 11). Levostranné srdeční selhání s městnáním v malém oběhu bývá spíše obrazem pokročilého postižení s celkovou alterací stavu nemocného při progresi onemocnění s rezistencí na terapii, s možným spolupodílem infiltrace koronárních cév amyloidem nebo toxickým účinkem předchozí chemoterapie. Při postižení myokardu amyloidem jsou rovněž časté arytmie v důsledku porušeného vedení v převodním srdečním systému nebo při alteraci center automacie. Nejčastěji nalézáme fibrilaci síní, A-V blokády nebo sick sinus syndrom (8, 11).

Elektrokardiografie (EKG)

Změny na EKG má přibližně 50 % nemocných. Nejčastěji nacházíme sníženou voltáž v končetinových svodech pod 5 milimetrů, v oblasti anteroseptální bývá typickým nálezem obraz „pseudoinfarktu“ s minimálním nebo chybějícím knitem r, ale s hlubokým Q event. QS (obrázek 1). Dalším nálezem je sklon srdeční osy doleva, obraz hypertrofie komor. Z arytmií nejčastěji fibrilace síní a A-V blokády různého stupně (10, 17).

Obrázek 1. EKG – snížená voltáž v končetinových svodech, obraz „pseudoinfarktu“ anteroseptálně



Zadepřední snímek hrudníku

U rozvinutého kardiálního postižení rentgenové vyšetření ukáže zejména změny šíře srdečního stínu při zbytnění svaloviny a dilataci srdečních oddílů, v pozdní fázi jsou rovněž známky městnání v malém oběhu. V plicních polích mohou být přítomny známky prosáknutí až známky edému plic a fluidothoraxu, avšak nejen z důvodu alterace srdečních funkcí, ale i při nízkém onkotickém tlaku bílkovin, pokud je amyloidóza provázána např. nefrotickým syndromem (3, 8).

Kardiální enzymy (troponin T, troponin I)

Troponiny jsou všeobecně známy jako velmi citlivé ukazatele myokardiálního poškození.

V případě primární amyloidózy se hladiny troponinů stanovené v době diagnózy nemoci jeví jako velmi významné prognostické ukazatele. Dispenzieri et al. publikovala studii s 261 nemocnými s primární amyloidózou se stanovením hladin troponinu T (limit $\geq 0,01 \mu\text{g/l}$) a troponinu I ($\geq 0,03 \mu\text{g/l}$), přičemž medián přežití nemocných s detekovatelnými hladinami troponinu T a troponinu I byl 6 resp. 8 měsíců, nicméně přežití nemocných s hladinami pod detekční limit bylo 22 resp. 21 měsíců. Hladiny obou troponinů rovněž korelovaly s hodnotou ejekční frakce levé komory i tloušťkou septa komor (6). U nemocných s primární amyloidózou, kteří byli indikováni k autologní transplantaci, se ukázalo použití stážovacího systému (stadium 1–3) založeného na hladinách troponinů T, I a hladin NT-proBNP jako vhodný stratifikační systém pro hodnocení přežití (7).

Natriuretické peptidy

(N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide – NT-proBNP)

Sérové hladiny NT-proBNP se jeví jako velmi užitečné při diagnóze komorové dysfunkce a sledování nemocných se srdečním selháním; nyní se ukazuje, že hladiny tohoto peptidu jsou rovněž přínosné

při sledování kardiálního postižení u AL systémové amyloidózy, přičemž lze říci, že amyloidóza myokardu je při normálních hodnotách NT-proBNP téměř vyloučena (10, 24).

Palladini et. al. použil sérovou hodnotu NT-proBNP s cut-off 152 pmol/l jako stratifikační faktor k hodnocení přežití nemocných, přičemž nemocní s hladinou NT-proBNP pod tento limit přežívají výrazně déle. NT-proBNP se tedy jeví jako silný prognostický faktor. Pokles sérových hladin NT-proBNP koreluje s poklesem hladin volných lehkých řetězců – cirkulujících amyloidogenních prekurzorů a rovněž i se zlepšením echokardiografického nálezu po úspěšné terapii; naprostá většina pacientů, kteří dosáhli hematologické odpovědi, zaznamenala i zřetelný pokles hladin NT-proBNP. NT-proBNP se jeví jako citlivý ukazatel kardiální dysfunkce u pacientů s AL amyloidózou a je užitečným ukazatelem k jejímu monitorování ve vztahu k úspěšnosti terapie nemoci. NT-proBNP se jeví jako nový užitečný nástroj pro stanovení optimální léčby a hodnocení terapeutické odpovědi (7, 18, 19).

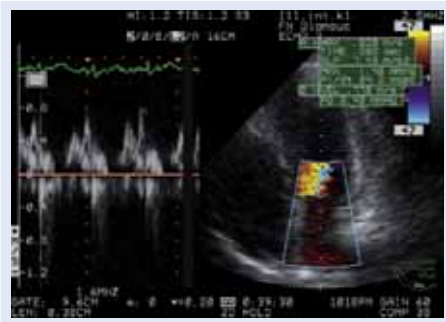
Echokardiografie (ECHO)

Echokardiografie je suverénní metodou v diagnostice a sledování léčebné odezvy nemocných s kardiálním postižením u primární systémové amyloidózy v běžné klinické praxi. Zpočátku nacházíme pokročilou diastolickou dysfunkci, v pokročilých fázích je nejčastějším nálezem koncentrická hypertrofie stěny komor, zejména pak pravé komory a mezikomorového septa – end-diastolická šíře mezikomorového septa $> 12 \text{ mm}$ je jedním z kritérií pro diagnostiku kardiálního postižení při AL amyloidóze; ejekční frakce levé komory bývá snížena (obrázky 2, 3). Dalším častým nálezem je dilatace levé síně a systolická dysfunkce. V případě poškození chlopňového systému je častým nálezem mitrální a trikuspidální insuficience. Při přítomné arytmií nebývá vzácným nálezem trombů, zejména intraventrikulárních. Amyloidem infiltrovaný myokard má typicky hyperechogenní zrnitou strukturu – označovanou jako „granular sparkling“ – u nás se

Obrázek 2. Echokardiografie, parasternální projekce (dlouhá osa) – enddiastola, rozměr septa komor 17,6 mm, výrazná hypertrofie levé komory, vločkovitá struktura myokardu



Obrázek 3. Echokardiografie, PW doppler transmi-trálního toku – zřetelná diastolická porucha



Obrázek 4. Echokardiografie, parasternální projekce (dlouhá osa) – systola, vločkovitá struktura myokardu



mnohdy používá označení jako vločkovitá struktura či příznak „zasněženého myokardu“ (obrázek 4). Občas zachycený perikardiální výpotek nebývá většinou hemodynamicky významný. Echokardiografie je nezastupitelnou metodou používanou v péči o nemocné s primární amyloidózou, nutné je však vyšetření erudovaným echokardiografistou, zejména pak při opakovaných vyšetřeních při hodnocení léčebné odezvy (5, 8, 10, 15, 16).

MRI vyšetření myokardu

Vyšetření srdečního svalu magnetickou rezonancí není dnes ničím neobvyklým. Kontrastní vyšetření gadolinem s fenoménem „delayed enhancement“ vykazuje abnormální nálezy v případech s rozšířením intersticia myokardu – vysvětlením je jednak vyšší regionální koncentrace gadolinia a pomalejší distribuce látky, než je tomu u normálního myokardu. Pozitivní nález s různým stupněm transmuralního prostoupení stěny nacházíme ložiskově u infarktu myokardu a v difúzní podobě u hypertrofické či dilatální kardiomyopatie a spíše difúzně u některých střádavých onemocnění. Využití fenoménu „delayed enhancement“ se jeví rovněž jako užitečné v případě diagnostiky postižení myokardu amyloidem, s dobrou specifičností a senzitivitou, nejčastěji s nálezem globální subendokardiální pozitivní sytosti.

MRI vyšetření srdečního svalu se jeví také jako slibná metoda k hodnocení nálože amyloidu v myokardu a tím k hodnocení následné odpovědi na léčbu (15, 20, 22, 23).

Další možné přínosné metody

Vyšetření variability srdeční frekvence ukazuje spíše na postižení autonomního nervového systému amyloidem, hodnocení vzdálenosti R-R intervalů a zejména směrodatné odchylky normal – to – normal R-R intervalů (SDNN) je nyní spíše doplňkovou metodou, která má jistý výpovědní význam při hodnocení délky přežití nemocného. Reyners et al. na souboru nemocných zjistil, že nemocní s SDNN ≤ 50 ms mají významně horší přežití s mediánem 93 dnů a mají 22x vyšší riziko úmrtí v 1. roce terapie než ostatní nemocní. Ukazuje se, že kombinace SDNN ≤ 50 ms a/ nebo střední tloušťka levé komory ≥ 15 mm lze využít k predikci úmrtnosti v 1. roce léčby (21).

Scintigrafie Tc-99m pyrofosfátem není dostatečně senzitivní pro rutinní vyšetřování nemocných s amyloidózou, i když v případě intenzivního vychytávání radiofarmaka v myokardu je postižení myokardu amyloidem velmi pravděpodobné, nicméně echokardiografie a MRI jsou vyšetření výtečnější, dostupnější a s menší zátěží pro nemocného.

Výsledky s použitím Tc-99m aprotinu jsou zatím předběžné, metoda se jeví jako slibná, neinvazivní s relativně nízkými náklady (4, 9, 13).

Diagnóza a sledování léčebné odezvy

K definitivní diagnóze postižení srdce při systémové AL amyloidóze je nutné pozitivní histologické vyšetření při endomyokardiální biopsii s klinickými a/ nebo laboratorními známkami onemocnění nebo přítomnost echokardiografických známek postižení (tloušťka septa a zadní stěny ≥ 12 mm, při absenci hypertenze či jiné příčiny hypertrofie) spolu s pozitivní histologií vyšetřené z alternativního místa (rektum, gingiva, ledvina, aj.). Taktéž někteří autoři doporučují zvážit v případě sporných nálezů, zejména však u nemocných s hypertrofií pravé komory, diastolickou dysfunkcí a normálními hodnotami krevního tlaku endomyokardiální biopsii, která i nadále zůstává zlatým standardem. Kritéria léčebné odpovědi při orgánovém postižení jsou shrnuta v doporučení z Tours. Léčebná odpověď je definována jako zmenšení tloušťky septa o 2 mm, zlepšení ejekční frakce o 20 % a zlepšení

v NYHA klasifikaci o 2 třídy (bez navýšení spotřeby diuretik a bez zvýšení tloušťky stěny komory). Naopak progresi postižení je definována jako nárůst tloušťky septa komor o 2 mm, zhoršení o 1 třídu NYHA nebo zhoršení ejekční frakce levé komory o ≥ 10 % (10).

Nemocní s postižením srdce při systémové AL amyloidóze by měli být pravidelně sledováni kardiologem se znalostí problematiky monoklonálních gamapatií. Terapie je léčba projevů srdečního selhání s preferencí diuretik a ACE-inhibitorů. Naopak nedoporučuje se použití betablokátorů a blokátorů kalciového kanálu, opatrnost je nutná rovněž při užití digoxinu. V případě arytmií lze zvážit implantaci kardiostimulátoru. U nemocných s limitovaným závažným kardiálním postižením lze zvážit transplantaci srdce s návaznou chemoterapií nebo vysokodávkovanou chemoterapií s transplantací kmenových buněk (8, 12). Úspěšná terapie vede ke zlepšení funkce postiženého orgánu, rovněž je dokumentováno i zlepšení srdeční funkce po proběhlé autologní transplantaci krvinek (25).

K úspěšné terapii primární amyloidózy je kromě hematologa nutná spolupráce dalších specialistů, v případě postižení srdce kardiologa s využitím běžně dostupných vyšetřovacích a léčebných metod, avšak nadále mají nemocní s postižením srdce prognózu krajně nepříznivou.

Závěr

Z předloženého přehledu vyplývá, že systémová (AL) amyloidóza je onemocněním, které má neobyčejně proměnlivý klinický obraz, dobře propracovaný diagnostický algoritmus a stále se rozšiřující možnosti léčby. Je nasnadě, že včasná diagnostika, terapie a především co nejčasnější podchycení postižení srdce je nezbytným předpokladem zlepšení i v současnosti stále málo příznivého osudu takto postižených nemocných.

S podporou VVZ MSM 619895205

MUDr. Tomáš Pika

III. interní klinika LF UP a FN
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
e-mail: tomas.pika@seznam.cz

Literatura

- Adam Z, Študla V, Válek V, Lukáš Z. AL-amyloidóza a některé další typy amyloidóz. In: Adam Z, Vorlíček J. et al. Hematologie II – Přehled maligních hematologických nemocí, Grada Publishing, Praha 2001: 527–552.
- Adam Z, Študla V. Amyloidóza. In: Adam Z, Hájek R. et al. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie, Masarykova univerzita, Brno 1999: 233–247.
- Adam Z, Študla V. Klinické projevy a diagnostika AL-amyloidózy a některých dalších typů amyloidózy. Vnitř Lék 2001; 47: 36–45.
- Aprile C, Marione G, Saponaro R, et al. Cardiac and pleuropulmonary AL amyloid imaging with technetium 99m labelled aprotinin. Eur J Nucl Med 1995; 22: 1393–1401.
- Cueto-García L, Reeder GS, Kyle RA, et al. Echocardiographic findings in systemic amyloidosis: spectrum of cardiac involvement and relation to survival. J Am Coll Cardiol 1985; 6: 737–743.
- Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, et al. Prognostication of survival using cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients with primary systemic amyloidosis undergoing peripheral blood stem cell transplantation. Blood 2004; 104: 1881–1887.
- Dispenzieri A, Kyle RA, Gertz MA et al. Survival in patients with primary systemic amyloidosis and raised serum cardiac troponins. Lancet 2003; 361: 1787–1789.

8. Elbl L. Amyloidóza srdce. In: Adam Z, Hájek R. et al. Mnohočetný myelom a další monoklonální gamapatie, Masarykova univerzita, Brno 1999: 67–70.
9. Gertz MA, Brown ML, Hauser MF, et al. Utility of technetium Tc 99m pyrophosphate bone scanning in cardiac amyloidosis. *Arch Intern Med* 1987; 147: 1039–1044.
10. Gertz MA, Comenzo R, Falk RH, et al. Definition of organ involvement and treatment response in immunoglobulin light chain amyloidosis (AL): A consensus opinion from the 10th International symposium on amyloid and amyloidosis. *Am J Hematol* 2005; 79: 319–328.
11. Gregor P. Restriktivní kardiomyopatie. In: Aschermann M. et al. Kardiologie, Galén, Praha 2004: 838–840.
12. Guidelines on the diagnosis and management of AL amyloidosis. *Brit J Hematol* 2004; 125: 681–700.
13. Han S, Chong V, Murray T, et al. Preliminary experience of 99m Tc-Aprotinin scintigraphy in amyloidosis. *Eur J Haematol* 2007; 79: 494–500.
14. Kyle RA, Greipp PR, O'Fallon WM. Primary systemic amyloidosis: Multivariate analysis for prognostic factors in 168 cases. *Blood* 1986; 68: 220–224.
15. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005; 111: 186–193.
16. Modesto KM, Dispenzieri A, Cauduro SA, et al. Left atrial myopathy in cardiac amyloidosis: implication of novel echocardiographic techniques. *Eur Heart J* 2005; 26: 173–179.
17. Murtagh B, Hamill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol* 2005; 95: 535–537.
18. Palladini G, Campana C, Klersy C, et al. Serum N-terminal Pro-brain natriuretic peptide is a sensitive marker of myocardial dysfunction in AL amyloidosis. *Circulation* 2003; 107: 2440–2445.
19. Palladini G, Lavatalli F, Russo P. et al. Circulating amyloidogenic free light chains and serum N-terminal natriuretic peptide B decrease simultaneously in association with improvement of survival in AL. *Blood* 2006; 107: 3854–3858.
20. Perugini E, Rapezzi C, Piva T, et al. Non-invasive evaluation of the myocardial substrate of cardiac amyloidosis by gadolinium cardiac magnetic resonance. *Heart* 2006; 92: 343–349.
21. Reyners AKL, Hazenberg BPC, Reitsma WD, et al. Heart rate variability as a predictor of mortality in patients with AA and AL amyloidosis. *Eur Heart J* 2002; 23: 157–161.
22. Sueyoshi E, Sakamoto I, Okimoto T, et al. Cardiac amyloidosis: typical imaging findings and diffuse myocardial damage demonstrated by delayed contrast-enhanced MRI. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 710–712.
23. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1022–1030.
24. Weber M, Hamm C. Role of B-type natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in clinical routine. *Heart* 2006; 92: 843–849.
25. Yagi S, Akaike M, Ozaki S, et al. Improvement of cardiac diastolic function and prognosis after autologous peripheral blood stem cell transplantation in AL cardiac amyloidosis. *Internal Med* 2007; 1705–1710.